

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Broxil 250 mg gélules
Broxil 500 mg gélules
Broxil 125 mg/5 ml poudre pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule de Broxil 250 mg contient 250 mg de phénéticilline (sous forme de phénéticilline potassique).

Chaque gélule de Broxil 500 mg contient 500 mg de phénéticilline (sous forme de phénéticilline potassique).

Broxil 125 mg/5 ml suspension buvable contient 25 mg de phénéticilline (sous forme de phénéticilline potassique) par ml de suspension après addition d'eau, voir rubrique 6.6.

Broxil suspension contient de l'aspartame, du sodium et du sorbitol.

Broxil suspension contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 20 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Broxil 250 mg et Broxil 500 mg : gélule

Les gélules sont de couleur blanc ivoire avec du noir et portent sur une face la mention « Broxil » et sur l'autre face, respectivement, la mention « 250 mg » ou « 500 mg ».

Broxil 125 mg/5 ml : poudre pour suspension buvable

La poudre est de teinte rose pâle et, après reconstitution avec de l'eau, donne naissance à une suspension buvable au goût agréable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Infections bénignes à modérément sévères dues à des micro-organismes sensibles à la phénéticilline, plus particulièrement infections à streptocoques, par exemple :

- infections des voies respiratoires supérieures telles que pharyngite
- infections des voies respiratoires inférieures telles que pneumonie
- infections de la peau et des parties molles telles qu'impétigo ou abcès

Il convient prendre en considération les directives officielles locales, par exemple les recommandations nationales relatives à l'utilisation et à la prescription à bon escient de produits antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Infections bénignes d'organes bien vascularisés :

Adultes :

250 mg 3 fois par jour (toutes les 8 heures).

Enfants :

Enfants jusqu'à 2 ans en moyenne un quart et enfants de 2 à 10 ans en moyenne la moitié de la dose pour un adulte. La dose journalière est reprise dans le tableau ci-dessous.

	Enfants de 0 à 2 ans	Enfants de 2 à 10 ans	Adultes et enfants à partir de 10 ans
Gélules			3 x 1 gélule à 250 mg
Suspension buvable 125 mg/5 ml	3 x 2,5 ml	3 x 5 ml	3 x 10 ml

Directives concernant les posologies particulières

- En cas d'infection modérément sévère, on peut augmenter la posologie ci-dessus en doublant la quantité par prise de Broxil et en augmentant le nombre de prises par 24 heures jusqu'à un maximum de 6 (toutes les 4 heures). Si une forte à très forte dose est souhaitable et qu'une administration parentérale n'est pas ou n'est plus nécessaire, on peut administrer une gélule à 500 mg 3 à 6 fois par jour.
- Pour éliminer une infection à streptocoques β -hémolytiques au niveau de la gorge, une cure de 10 jours est recommandée.
- Pour la prévention de la polyarthrite rhumatoïde aiguë, on administre à long terme deux prises par jour : adultes 2 x 250 mg et enfants 2 x 125 mg.

Personnes âgées

Aucune donnée n'est disponible.

Altération de la fonction rénale

Chez les patients dont la fonction rénale est diminuée, la prudence est de mise lors d'administration de fortes doses de Broxil.

Altération de la fonction hépatique

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale

Prendre de préférence à jeun, 1 heure avant ou 2 heures après un repas.

Gélules : avaler les gélules avec un peu d'eau, de thé ou de limonade. La gélule doit être avalée en entier.

Poudre pour suspension buvable :

Commencer par reconstituer la poudre avec de l'eau, voir rubrique 6.6.

Le godet mesureur est gradué de 5 ml à 15 ml ; le poser et le remplir jusqu'au repère. Verser la suspension buvable dans la bouche et boire ensuite un peu de liquide, par exemple de l'eau ou de la limonade.

Pour des doses inférieures à 5 ml, il est nécessaire de mesurer la quantité à l'aide d'une seringue. Il est conseillé de fournir une seringue et un adaptateur pour seringue avec le flacon. Visser l'adaptateur sur le flacon et aspirer la suspension dans la seringue. Faire prendre la suspension au patient immédiatement à partir de la seringue.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à un ou plusieurs types de pénicilline ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Anamnèse d'hypersensibilité croisée avec les céphalosporines.

Broxil suspension contient de l'aspartame et est contre-indiqué chez les enfants atteints de phénylcétonurie (PCU), ainsi que chez les femmes enceintes atteintes de phénylcétonurie si la consommation journalière quotidienne d'aspartame est supérieure à 45 mg (= 25 mg de phénylalanine).

Les patients souffrant d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre Broxil suspension en raison de la présence de sorbitol, voir également rubrique 4.4.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il existe une hypersensibilité croisée avec les autres pénicillines, les céphalosporines et les autres antibiotiques bêta-lactames. La prudence est de mise chez les patients ayant des antécédents d'allergie, en particulier aux médicaments. Il existe une résistance croisée avec les autres pénicillines. Une résistance croisée avec les céphalosporines est également possible. Broxil est sensible à la pénicillinase des staphylocoques et des gonocoques et n'est pas efficace contre les bacilles Gram-négatifs.

Traitement prolongé à forte dose

Les fonctions rénale, hépatique et hématologique doivent être contrôlées en cas de traitement prolongé à forte dose. La prudence est de mise lors d'administration de très fortes doses de pénicillines, en particulier en cas d'altération de la fonction rénale, en raison du risque de neurotoxicité.

Neutropénie

Des cas de neutropénie ont été rapportés chez des patients ayant reçu Broxil (voir rubrique 4.8). Les signes de neutropénie sont de la fièvre, une éruption cutanée et une éosinophilie. Un contrôle du nombre de leucocytes est recommandé en cas de traitement prolongé à fortes doses

Surinfection

Le traitement par des pénicillines, en particulier lors d'utilisation prolongée, modifie la flore bactérienne normale, ce qui peut engendrer une surinfection par des micro-organismes résistants aux pénicillines, notamment *Clostridium difficile* ou des infections à *Candida*. Chez les patients qui développent une diarrhée pendant ou après l'administration d'un antibiotique, il convient d'envisager un diagnostic de colite pseudomembraneuse. En cas de colite associée aux antibiotiques, cesser immédiatement l'utilisation de Broxil, consulter un médecin et instaurer un traitement adéquat. Les médicaments qui ralentissent le péristaltisme intestinal sont contre-indiqués en pareil cas.

Tests diagnostiques

Comme les autres pénicillines, Broxil peut affecter un certain nombre de tests diagnostiques tels que la recherche de glucose dans les urines par le sulfate de cuivre, le test direct à l'antiglobuline (test de Coombs) tests et un certain nombre de tests de dosage des protéines urinaires et sériques. Les pénicillines peuvent influencer des tests utilisant des bactéries, par exemple le test de Guthrie, qui fait usage du micro-organisme *Bacillus subtilis* pour mettre en évidence la phénylcétonurie.

Teneur en potassium

Chez les patients dont la fonction rénale est altérée ou souffrant d'une maladie cardiaque, Broxil à fortes doses doit être utilisé avec prudence (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Mises en garde concernant les excipients

Broxil suspension contient de l'aspartame (E951) et doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de phénylcétonurie. Chez les patients homozygotes pour la phénylcétonurie, la quantité de phénylalanine apportée par l'aspartame doit être prise en compte dans les prescriptions alimentaires.

Broxil suspension contient également du benzoate de sodium (E211) et du sorbitol (E420) (voir rubrique 6.1). Broxil suspension contient environ 25 grammes de sorbitol par 100 ml. Chaque dose unitaire de 5 ml fournit environ 1,3 grammes de sorbitol.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Bactériostatiques

Broxil ne peut pas être administré simultanément avec des médicaments bactériostatiques.

Inhibition de la sécrétion tubulaire par des médicaments

Le probénécide, la phénylbutazone, l'oxyphenbutazone et, dans une moindre mesure, l'acide acétylsalicylique, l'indométacine et la sulfinpyrazone sont susceptibles d'inhiber la sécrétion tubulaire de la phénéticilline, ce qui engendre une prolongation de la demi-vie de la phénéticilline.

Anticoagulants

Comme les autres bactéricides à large spectre, la phénéticilline peut allonger le temps de prothrombine. L'administration simultanée d'antibiotiques, dont la phénéticilline, et d'anticoagulants tels que l'acénocoumarol et la phenprocoumone est susceptible de déréguler le traitement anticoagulant. Un ajustement de la dose d'anticoagulant peut s'avérer nécessaire.

Autres antibiotiques

La phénéticilline est susceptible d'affecter l'efficacité de la doxycycline, de la minocycline et des tétracyclines par le biais d'un antagonisme. L'administration simultanée de ces médicaments doit donc être évitée.

Vaccin oral contre le typhus

L'administration simultanée de phénéticilline et du vaccin oral contre le typhus est susceptible d'augmenter l'efficacité du vaccin au niveau de l'estomac. On n'observe pas cette interaction lors d'administration parentérale.

Méthotrexate

Une diminution notable de la clairance du méthotrexate après administration intraveineuse a été rapportée avec différentes pénicillines.

Teneur en potassium

Chez les patients qui prennent d'autres médicaments contenant du potassium ou des diurétiques d'épargne potassique, la phénéticilline à fortes doses doit être utilisée avec prudence (voir rubriques 4.4 et 4.8).

La prudence est de mise chez les patients qui reçoivent du Broxil à forte dose et des médicaments contenant du potassium ou des diurétiques d'épargne potassique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible.

Grossesse

Dans la mesure des connaissances actuelles, Broxil peut être utilisé pendant la grossesse conformément à la prescription sans risque pour le fœtus.

Allaitement

Broxil est autorisé pendant l'allaitement. En dehors du risque de sensibilisation, il n'existe aucun effet néfaste connu pour le nourrisson.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il n'existe pas de données sur l'effet de ce produit sur l'aptitude à conduire des véhicules et la capacité de réaction. Un effet est toutefois improbable.

4.8. Effets indésirables

Les fréquences ci-après sont utilisées pour la classification des effets indésirables :

très fréquent $\geq 1/10$

fréquent $\geq 1/100, < 1/10$

peu fréquent $\geq 1/1\ 000, < 1/100$

rare $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$

très rare $< 1/10\ 000$

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : déficit en leucocytes

Fréquence indéterminée : neutropénie (voir rubrique 4.4)

Affections du système immunitaire

Très rare : réaction allergique sévère avec entre autres étouffement, gonflement de la bouche, de la gorge ou du larynx, choc

Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réactions d'hypersensibilité (étouffement, gonflement de la bouche, de la gorge ou du larynx)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée : hyperkaliémie (voir rubriques 4.4 et 4.8)

Affections gastro-intestinales

Fréquence indéterminée : diarrhée, nausées et vomissements, colite pseudomembraneuse, douleur au niveau de la bouche ou de la langue, langue noire villeuse

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée : éruption cutanée, symptômes allergiques typiques d'une réaction de type I (urticaire et purpura)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	--

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9. Surdosage

Un surdosage peut engendrer des troubles gastro-intestinaux et une perturbation de l'équilibre hydroélectrolytique. Le traitement doit être symptomatique en mettant l'accent sur l'équilibre hydroélectrolytique. Après surdosage oral, faire si possible vomir le patient, lui faire boire de l'eau avec du charbon actif et lui administrer éventuellement un laxatif osmotique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : pénicillines sensibles à la bêta-lactamase, code ATC : J01CE05

Mécanisme d'action

Broxil contient de la phénéticilline potassique, un dérivé de la pénicilline résistant à l'acide gastrique. La phénéticilline fait partie du groupe des pénicillines. Les pénicillines inhibent la synthèse de la paroi cellulaire par inhibition des protéines responsables de la synthèse de la paroi cellulaire, les protéines de liaison des pénicillines (PLP).

La phénéticilline est une pénicilline bactéricide à spectre étroit efficace contre les bacilles et coques Gram-positifs et contre certains coques Gram-négatifs. La phénéticilline n'est pas active contre les micro-organismes producteurs de β -lactamase. Elle est inactivée par les β -lactamases des staphylocoques et des gonocoques.

Relation entre pharmacocinétique et pharmacodynamie

Il n'existe pas de données sur la relation entre pharmacocinétique et pharmacodynamie.

Mécanismes de résistance

La résistance à la phénéticilline est consécutive à la production de β -lactamases et de protéines de liaison des pénicillines (PLP) modifiées.

Résistance croisée

La phénéticilline présente une résistance croisée avec les autres pénicillines, les associations β -lactames/inhibiteurs de la β -lactamase et les céphalosporines.

Les points limites de la CMI (concentration minimale inhibitrice) pour la phénéticilline selon le CLSI (précédemment NCCLS) sont présentés ci-dessous.

Micro-organisme	Points limites de sensibilité (mg/l)		
	Sensible (S)	Sensibilité intermédiaire (activité modérée in vitro) (I)	Résistant (R)
<i>Entérobactériacées :</i>	≤ 8 mg/l	16 mg/l	≥ 32 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 0,25$ mg/l	-	$\geq 0,5$ mg/l
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 8 mg/l	-	≥ 16 mg/l
<i>Haemophilus spp.</i>	≤ 1 mg/l	2 mg/l	≥ 4 mg/l
<i>Streptococcus spp.*</i> (autres que <i>S. pneumoniae</i>)	$\leq 0,25$ mg/l	0,5-4 mg/l	≥ 8 mg/l

* Un isolat de pneumocoques sensible à la pénicilline peut être considéré comme sensible à la phénéticilline.

La prévalence de résistance peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc souhaitable de disposer d'informations locales sur la prévalence de résistance, en particulier pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est utile d'obtenir un avis spécialisé, principalement lorsque l'utilité du médicament au moins pour certaines infections peut être mise en cause en raison de la prévalence locale de résistance.

Espèces habituellement sensibles
<i>Staphylococcus spp. non producteurs de bêta-lactamase</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Streptococcus spp.*</i>
Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut être un problème
<i>Entérobactériacées</i> <i>Staphylococcus spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Haemophilus spp.</i> <i>Streptococcus spp.*</i>
Espèces naturellement résistantes
<i>Micro-organismes producteurs de bêta-lactamase</i>

* Autres que *S. pneumoniae*. Un isolat de pneumocoques sensible à la pénicilline peut être considéré comme sensible à la phénéticilline.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'élimination urinaire, qui est indépendante de la concentration sérique ou du modèle pharmacocinétique, constitue une mesure de l'absorption. Après administration orale à jeun, celle-ci est de $72,4 \pm 17\%$ de la dose administrée.

La C_{max} après une dose orale de 250 mg est atteinte après 1 heure environ et est de l'ordre de 4 mg/l. L'absorption est influencée négativement par la présence d'aliments dans l'estomac. Un doublement de la dose engendre pratiquement un doublement de la concentration sérique.

Distribution

La liaison aux protéines sériques est de 82%. Le volume de distribution est de 1,3 l/kg. Le passage transplacentaire est bon. Les concentrations mesurées dans le sang de cordon ombilical se situent entre 10% et 100% de la concentration dans le sang maternel. Les concentrations dans le lait maternel et le liquide céphalo-rachidien ne sont pas connues.

Métabolisme

Environ 30% de la dose administrée se retrouve sous forme de métabolites dans les urines. Le métabolite principal est l'acide pénicilloïque de phénéticilline.

Élimination

La demi-vie (phase β) est d'environ 0,77 heures. Dans un intervalle de 0 à 12 heures après administration, $49,8 \pm 12,3\%$ d'une orale dose sont éliminés sous forme non modifiée dans les urines et $22,2 \pm 14,4\%$ se retrouvent sous forme d'acide pénicilloïque dans les urines.

5.3. Données de sécurité précliniques

Aucune particularité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Broxil 250 mg et Broxil 500 mg

Contenu de la gélule : stéarate de magnésium (E470B)

Paroi de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172)

Encre d'impression : gomme-laque (E904), dioxyde de titane (E171) et charbon végétal (E153)

Broxil 125 mg/5 ml

aspartame (E951) (15 mg/5 ml, ce qui correspond à 8,3 mg de phénylalanine par 5 ml)

chlorure de sodium

citrate de sodium anhydre

EDTA disodique

benzoate de sodium (E211)

rouge cochenille A (E124)

sorbitol (E420)

arômes : banane, fruit de la passion, chocolat, menthe poivrée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Broxil 250 mg et 500 mg : 36 mois

Broxil 125 mg/5 ml : 36 mois

La suspension buvable reconstituée de Broxil 125 mg/5 ml doit être conservée au réfrigérateur (2-8°C) et a une durée de conservation de 14 jours. Conserver le flacon contenant la suspension buvable préparée dans l'emballage extérieur d'origine. Ne pas congeler.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver Broxil 250 mg et 500 mg gélules, Broxil 125 mg/5 ml poudre pour suspension buvable dans l'emballage extérieur d'origine au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Les données de stabilité montrent que Broxil 250 mg et 500 mg gélules sont stables hors du réfrigérateur pendant 15 jours, lorsqu'elles sont conservées à une température ne dépassant pas 25°C.

Les données de stabilité montrent que Broxil 125 mg/5 ml poudre pour suspension buvable est stable hors du réfrigérateur pendant 1 mois, lorsqu'il est conservé à une température ne dépassant pas 25°C. Pour les conditions de conservation de la suspension buvable reconstituée de Broxil, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Broxil 250 mg et Broxil 500 mg

Emballage de 20 (2x10) gélules dans une plaquette en PVC/PCTFE/aluminium

Broxil 125 mg/5 ml

Flacon en verre ambré contenant 30 grammes de poudre pour suspension buvable

Le godet mesureur joint à l'emballage permet de doser des quantités de 5 à 15 ml.

Pour les plus faibles doses, une seringue doit être fournie.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Reconstitution de Broxil suspension :

Bien détacher la poudre puis ajouter 80 ml d'eau. Agiter vigoureusement pour former 100 ml de suspension. Toujours bien agiter la suspension buvable préparée avant usage.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ace Pharmaceuticals BV
Schepenveld 41
3891 ZK Zeewolde
Pays-Bas
+31 36 547 4091
ace@ace-pharm.nl

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Broxil 250 mg gélules:	BE588382
Broxil 500 mg gélules:	BE588391
Broxil 125 mg/5 ml poudre pour suspension buvable:	BE588400

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation:	
Broxil 250 mg gélules:	Juillet 2021 / Juin 2022
Broxil 500 mg gélules :	Juillet 2021 / Juin 2022
Broxil 125 mg/5 ml poudre pour suspension buvable :	Juillet 2021 / Juin 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 10/2023.